



TITLE:

Sipa1 deficiency unleashes a host-immune mechanism eradicating chronic myelogenous leukemia-initiating cells( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

Xu, Yan

---

CITATION:

Xu, Yan. Sipal deficiency unleashes a host-immune mechanism eradicating chronic myelogenous leukemia-initiating cells. 京都大学, 2018, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2018-05-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k21259>

RIGHT:

許諾条件により本文は2018-09-30に公開

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	徐 彦
論文題目	Sipa1 deficiency unleashes a host-immune mechanism eradicating chronic myelogenous leukemia-initiating cells (Sipa1 欠損により顕在化される慢性骨髄性白血前駆細胞排除の宿主免疫機構の研究)		
(論文内容の要旨)			
Chronic myelogenous leukemia (CML) is caused by chromosomal translocations resulting in the generation of Bcr-Abl fusion oncogene in a hematopoietic stem cell. The robust increase in CML cells during the chronic phase may be controlled by Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitors (TKIs), but the CML-initiating cells per se are resistant to TKIs and may persist as minimal residual disease. Sipa1 is a specific Rap1 GTPase-activating protein (GAP) that negatively regulates Rap1 signaling, which controls cell–cell and cell–matrix interactions, and functions as a key endogenous regulator of cell adhesion and migration for many cell types in tissues. In this study, the CML-inducing activity of primary <i>Bcr-Abl</i> <sup>+</sup> hematopoietic progenitor cells (HPCs) from wild-type (Wt) mice in <i>Sipa1</i> <sup>−/−</sup> hosts was investigated. <i>Sipa1</i> <sup>−/−</sup> mice showed a remarkable resistance to CML development upon transfer of <i>Bcr-Abl</i> <sup>+</sup> HPCs, which cause lethal CML disease in Wt mice. This resistance required both T cells and mesenchymal stroma cells (MSCs) in <i>Sipa1</i> <sup>−/−</sup> hosts. Furthermore, Sipa1 deficient MSCs showed enhanced activation and directed migration (haptotaxis) to Bcr-Abl <sup>+</sup> CML cells in tissue and preferentially produced Cxcl9, and Sipa1 deficient memory T cells also exhibited remarkably augmented chemotactic activity in response to Cxcl9. The results uncovered a potent immune mechanism capable of eradicating Bcr-Abl <sup>+</sup> HPCs via coordinated interplay between MSCs and immune T cells. Although the mechanism is latent in Wt mice, it is liberated by the deletion of Sipa1 leading to the complete cure of CML disease. Current results may provide a unique clue to control human CML.			

<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>慢性骨髄性白血病（CML）は、造血幹細胞の染色体転座による <b>Bcr-Abl</b> 遺伝子発現により発症する。<b>CML</b> 細胞の増殖は、<b>Bcr-Abl</b> チロシンキナーゼ阻害剤により制御しうるが、<b>CML</b> 幹細胞はこれに抵抗性で微小残存病変として存続しうる。<b>Sipa1</b> は <b>Rap1G</b> 蛋白シグナルを負に制御することにより、細胞―細胞間あるいは細胞-基質間の相互作用を制御、細胞接着や運動の重要な制御因子として機能する。本研究は、<b>Bcr-Abl</b> 陽性 <b>CML</b> 前駆細胞は野生型マウスに移入すると全例に致死的な <b>CML</b> を発症するが、<b>Sipa1 KO</b> マウスは <b>CML</b> 前駆細胞を完全に拒絶し生存することを示した。この抵抗性には、<b>Sipa1 KO</b> マウス由来の <b>T</b> 細胞と間葉系細胞が共に必要である。<b>Sipa1 KO</b> マウスの <b>CML</b> 局所では間葉系細胞は活性化され <b>CML</b> 細胞への移動能の亢進と <b>T</b> 細胞ケモカイン <b>Cxcl9</b> の産生亢進を示し、他方 <b>Sipa1 KO</b> マウスの <b>T</b> 細胞は <b>Cxcl 9</b> に対する強い遊走能の亢進を示した。これらの結果は、<b>CML</b> 前駆細胞に対する間葉系細胞と <b>T</b> 細胞の連携によるこれまで顕在化されていなかった強力な免疫応答機構の存在を明らかにしたものであり、<b>CML</b> の完治に向けての新しい制御戦略を提示するものである。</p> <p>以上の研究は <b>CML</b> における骨髄微細環境と免疫細胞の相互作用の解明に貢献し、ヒトの白血病制御の開発に資するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（ 医科学 ）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成 30 年 04 月 23 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>
要旨公開可能日：                      年                      月                      日 以降